

特 許 協 力 条 約

P C T

REC'D 10 MAR 2005

WIPO

PCT

特許性に関する国際予備報告 (特許協力条約第二章)

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT 36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 P03-0032PCT	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP2004/005253	国際出願日 (日.月.年) 13.04.2004	優先日 (日.月.年) 18.04.2003
国際特許分類 (IPC) Int.Cl ¹ C12N 15/09, A01K 67/027, G01N 33/15, G01N 33/50		
出願人 (氏名又は名称) 独立行政法人科学技術振興機構		

<p>1. この報告書は、PCT 35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。 法施行規則第57条 (PCT 36条) の規定に従い送付する。</p> <p>2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>5</u> ページからなる。</p> <p>3. この報告には次の附属物件も添付されている。</p> <p>a <input checked="" type="checkbox"/> 附属書類は全部で <u>2</u> ページである。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面の用紙 (PCT規則70.16及び実施細則第607号参照)</p> <p><input type="checkbox"/> 第I欄4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙</p> <p>b <input checked="" type="checkbox"/> 電子媒体は全部で <u>ディスク1枚</u> (電子媒体の種類、数を示す)。 配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。 (実施細則第802号参照)</p>	
<p>4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 第I欄 国際予備審査報告の基礎</p> <p><input type="checkbox"/> 第II欄 優先権</p> <p><input type="checkbox"/> 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成</p> <p><input type="checkbox"/> 第IV欄 発明の単一性の欠如</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 第V欄 PCT 35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明</p> <p><input type="checkbox"/> 第VI欄 ある種の引用文献</p> <p><input type="checkbox"/> 第VII欄 国際出願の不備</p> <p><input type="checkbox"/> 第VIII欄 国際出願に対する意見</p>	

国際予備審査の請求書を受理した日 30.09.2004	国際予備審査報告を作成した日 23.02.2005	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 左海 匡子	4N 3038
電話番号 03-3581-1101 内線 3488		

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (2004年1月)

第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

- ☐ この報告は、_____ 語による翻訳文を基礎とした。
それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。
- ☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査
- ☐ PCT規則12.4にいう国際公開
- ☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書

第 1-26

ページ、出願時に提出されたもの

第 _____ ページ*

付けで国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ ページ*

付けで国際予備審査機関が受理したもの

☒ 請求の範囲

第 _____

項、出願時に提出されたもの

第 _____

項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの

第 1-11

項*、30.09.2004

付けで国際予備審査機関が受理したもの

第 _____

項*、

付けで国際予備審査機関が受理したもの

☒ 図面

第 1-5

ページ/図、出願時に提出されたもの

第 _____ ページ/図*

付けで国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ ページ/図*

付けで国際予備審査機関が受理したもの

☒ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
- ☒ 請求の範囲 第 12-14 項
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図
- ☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
- ☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図
- ☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
- ☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲

5-11

請求の範囲

1-4

有
無

進歩性 (IS)

請求の範囲

請求の範囲

1-11

有
無

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲

請求の範囲

1-11

有
無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1

JP 10-33087 A (田中光一) 1998.02.10, 全文 (ファミリーなし)

文献2

HARADA, T. et al., Functions of the two glutamate transporters GLAST and GLT-1 in the retina.

Proc Natl Acad Sci U S A. (1998) Vol. 95, No. 8, p. 4663-4666

文献3

WO 03/28444 A1 (科学技術振興事業団) 2003.04.08, 全文

文献4

JP 2002-369639 A (理化学研究所) 2002.12.24, 全文

文献5

WO 02/08415 A1 (JAPAN SCI & TECHNOLOGY CORP) 2002.01.31, 全文

文献6

YORWERK, CK. et al., Depression of retinal glutamate transporter function leads to elevated intravitreal glutamate levels and ganglion cell death.

Invest Ophthalmol Vis Sci. (2000) Vol. 41, No. 11, p. 3615-3621

文献7

新家真「緑内障の新治療法－臨床に応用可能な眼圧下降、局所循環改善及び神経保護薬の開発－」(2002)平成11～13年度科学研究費補助金(基盤研究(A)(1))研究成果報告書、全文(特に第5頁参照)

配列表に関する補充欄

第 I 欄 2. の続き

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際予備報告を作成した。

- a. タイプ ☒ 配列表
☐ 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット ☐ 書面
☒ コンピュータ読み取り可能な形式
- c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれる
☒ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された
☐ 出願後に、調査又は予備審査のために、この国際機関に提出された
☐ _____ 付けで、この国際予備審査機関が補正*として受理した

2. ☒ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

*第 I 欄 4. に該当する場合、差替える配列表又は配列表に関連するテーブルに“superseded”と記入されることがある。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

請求の範囲 1-4 に係る発明は、国際調査報告で引用された文献 1-2 により、新規性及び進歩性を有しない。

文献 1-2 には、GLAST の機能を欠損させたノックアウトマウスが記載されており、特に、文献 2 には、GLUT-1 (GLAST) 遺伝子を欠損させた ES 細胞よりキメラマウスを作製し、C57BL/6 系マウスと交配させること、及び、GLAST 遺伝子を欠損させる際に、GLAST 遺伝子の第 6 エキソンにネオマイシン耐性遺伝子を挿入することも記載されている。

文献 1-2 には、GLAST ノックアウトマウスの眼圧及び網膜神経節細胞についての記載はないが、文献 8 に、GLAST 遺伝子のアンチセンスオリゴヌクレオチドを導入したマウスにおいて、網膜神経節細胞が減少したことが記載されていること等から、GLAST 遺伝子欠損マウスは、正常眼圧を有し、網膜神経節の細胞数が減少している蓋然性が高く、請求の範囲 1-4 に係る発明は、文献 1-2 に記載された発明のノックアウトマウスと区別がつかない。

請求の範囲 6-8 に係る発明は、国際調査報告で引用された文献 1-5 より、進歩性を有しない。

例えば文献 3-5 に記載されているように、ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを作製する際に、遺伝子を改変したマウスを純系マウスと 5 回以上戻し交配を行い、遺伝的背景を純系マウスに近づけることは、本願優先日当時に広く行われていたと認められるから、文献 1-2 に記載された発明において、ノックアウトマウスを純化するために、野生型マウスとの戻し交配を 5 回以上繰り返すことは、上記周知技術より、当業者が容易に想到し得ることである。

請求の範囲 5, 9-11 に係る発明は、国際調査報告で引用された文献 1-2, 6-7 より進歩性を有しない。

文献 6 には、GLAST 遺伝子のアンチセンスオリゴヌクレオチドを導入したマウスにおいて、網膜神経節細胞が減少したことが記載されている。

また、文献 7 には、正常眼圧緑内障においては、神経毒性を持つ細胞外グルタミン濃度の上昇による網膜神経節細胞障害のように、直接的に網膜神経節細胞の神経細胞死を来す経路が関与している可能性が示唆されている。

したがって、文献 1-2 に記載された発明の GLAST 遺伝子ノックアウトマウスについて、網膜神経節細胞の減少を原因及び主な特徴とする疾病である正常眼圧緑内障の病態モデル動物として用いてみようとする、及び、正常眼圧緑内障の予防及び治療に有用な化合物のスクリーニングに用いることは、文献 6-7 の記載より、当業者が容易に想到し得ることである。

請求の範囲

1. (補正後) 内在性GLAST遺伝子の機能を欠損させたGLASTノックアウトマウスであって、

- 5 1) その眼圧が21 mmHg以下あり、かつ
 2) その網膜神経節の細胞数が、野生型マウスに比べて少なくとも20%減少している、
GLASTノックアウトマウス。

2. (補正後) その遺伝的背景が、C57BL/6系マウスの遺伝的背景と同一又は実質的に同一である、請求項1に記載のGLASTノックアウトマウス。

3. (補正後) 内在性GLAST遺伝子領域内にネオマイシン耐性遺伝子が挿入されている、請求項1又は2に記載のGLASTノックアウトマウス。

4. (補正後) 内在性GLAST遺伝子の第6エキソンにネオマイシン耐性遺伝子が挿入されている、請求項3に記載のGLASTノックアウトマウス。

15 5. (補正後) 正常眼圧緑内障のモデルとしての、請求項1に記載のGLASTノックアウトマウスの使用。

6. (補正後) 内在性GLAST遺伝子の機能を欠損させたGLASTノックアウトマウスの作製方法であって、下記1～6の過程を含んで成る、作製方法：

20 1) 相同染色体上の1つの内在性GLAST遺伝子の機能を欠損させた任意のマウスのES細胞を得ること、

 2) 過程1で得られたES細胞を用いて、該細胞を含んで成るキメラマウスを得ること、

 3) 過程2で得られたキメラマウスを正常C57BL/6系マウスと交配して、ヘテロ接合型ノックアウトマウスを得ること、

25 4) 過程3で得られたヘテロ接合型ノックアウトマウスを正常C57BL/6系マウスと交配して、ヘテロ接合型ノックアウトマウスを得ること、

 5) 過程4に記載した交配を、少なくとも合計5回繰り返して、その遺伝的背景をC57BL/6系マウスに近づけたヘテロ接合型ノックアウトマウスを得ること、及び

6) 過程5で得られたヘテロ接合型ノックアウトマウス同志を交配して、ホモ接合型又はヘテロ接合型のGLASTノックアウトマウスを得ること。

7. (補正後) 過程5において、過程4に記載した交配を少なくとも合計9回繰り返す、請求項6に記載の作製方法。

5 8. (補正後) 請求項6に記載の作製方法を用いて作製した、ホモ接合型又はヘテロ接合型のGLASTノックアウトマウス。

9. (補正後) 請求項1又は8に記載のGLASTノックアウトマウスを用いた、正常眼圧緑内障の予防及び／又は治療に有用な化合物のスクリーニング方法。

10 10. (補正後) 正常眼圧緑内障の予防及び／又は治療に有用な化合物のスクリーニング方法であって、

1) 請求項1又は8に記載のGLASTノックアウトマウスに試験化合物を投与すること、

2) 野生型マウスに試験化合物を投与すること、

15 3) 上記の各マウスにおいて、投与前、及び投与してから一定期間後に、生存する視神経細胞の数量又機能を評価すること、及び

4) GLASTノックアウトマウスと野生型マウスの検査結果を比較して、試験化合物の有効性を評価すること

を含んで成る、スクリーニング方法。

20 11. (補正後) 生存する視神経細胞数又は視神経細胞機能を評価するために、網膜神経節の神経細胞数を計数し、及び／又は網膜電位を測定する、請求項10に記載のスクリーニング方法。

12. (削除)

13. (削除)

14. (削除)